

TRAITE DE COOPERATION EN MATERIE DE BREVETS

PCT

REC'D 04 SEP 2001

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

T 15

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 0099372-VEmi	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/EP00/06230	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 06/07/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D243/04		
Déposant MERCK PATENT GMBH et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 14 feuilles.
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I Base du rapport
 - II Priorité
 - III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV Absence d'unité de l'invention
 - V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI Certains documents cités
 - VII Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 31.08.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Gregoire, A N° de téléphone +49 89 2399 2994



RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/EP00/06230

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

Description, pages:

1-79 version initiale

Revendications, N°:

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, n°s :
- des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/06230

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)
voir feuille séparée

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 2, 8, 10, 12-17 Non : Revendications 1, 3-7, 9, 11, 18-20
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 1-20
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-20 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point I**Base de l'opinion**

Le rapport d'examen préliminaire international est basé sur les revendications telles que soumises initialement car l'adjonction de renonciations (disclaimers) réalisée dans la revendication 1 ne satisfait pas aux conditions de l'Art. 34 (2) b PCT.

L'utilisation de renonciations est autorisée dans les cas d'anticipation accidentelle de l'état de la technique, c'est à dire pour exclure des composés ou un groupe de composés clairement défini appartenant à un domaine technique différent. Ce n'est pas le cas des composés de D1 qui rapportent la même activité que celle revendiquée dans la présente invention. La partie c) visant à éliminer les composés 4j et 4n de D1 n'est donc pas une modification acceptable par rapport à la version originale de cette demande.

La partie d) ne définit pas les substituants possible des groupes R2 et R3 alors que l'état de la technique correspondant, D3, décrit une liste précise de substituants.

L'attention de l'inventeur est par ailleurs attiré sur le fait que les parties d) et e) excluent des composés de l'état de la technique (D2, D3 et D5) pour lesquels R₅ est un alkyl-aryle, le groupe aryle étant substitué. La définition du groupe R₅ dans la revendication 1 n'indique cependant pas cette possibilité, la substitution des parties aryles mentionnées p. 81 l. 13 se rapportant au groupe Z quand R₅ est -CHA-COZ (l'accolade s'ouvre p. 81 l. 4 et se referme p. 82 l. 23) (Art. 6 PCT).

Concernant le point V**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration****1) Il est fait référence aux documents suivants :**

D1: LINDA L. SETESCAK ET AL.: '4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines .3. 2-Phenyl and 2-amino analogues as potential antihypertensive agents' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 27, no. 3, - 1984 pages 401-404, XP002134185 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US

ISSN: 0022-2623

D2: US-A-3 780 023 (JOHN T. SUH ET AL.) 18 décembre 1973 (1973-12-18)

D3: FR-A-2 540 871 (LIPHA) 17 août 1984 (1984-08-17)

D4: WO 96 05188 A (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 22 février 1996 (1996-02-22)

D5: TIMOTHY JEN ET AL.: 'Amidines. 4. Synthesis of tricyclic guanidines related to 1,2,3,5-tetrahydroimidazo(2,1-b)quinazolin e, a new antihypertensive agent' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 16, no. 4, - 1973 pages 407-411, XP002134186 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623

2) Nouveauté (Art. 33 (1) et (2) PCT) :

La famille de composés revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle puisqu'elle comprend plusieurs composés décrits dans les documents D1 à D3 et D5. En particulier, on peut citer le composé 4n de D1, les exemples 4-6 de D2, les exemples 11, 13-14, 16, 25, 39 et 43 de D3 et le composé 20 de D5. Leur procédé de préparation et leur utilisation pour la préparation d'un médicament étant également décrits dans ces documents, les revendications 9, 11, 18-19 ne sont pas nouvelles.

Seules les revendications 2, 8, 10, 12-17 décrivant de nouveaux composés et leurs préparations sont nouvelles et satisfont aux conditions de l'art. 33 (2) PCT.

3) Activité inventive (Art. 33 (1) et (3) PCT) :

Le problème technique soulevé par la présente demande est la mise à disposition de nouveaux composés actifs pour le traitement de dyslipidémies, de l'arthéroschlerose, du diabète et de ses complications. D1 et D4 décrivent des composés structurellement proches ayant l'activité désirée, D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche. Les nouveaux composés de la présente invention se distinguent par la définition du groupe X-R₅. La modification de cette position n'apparaît pas comme évidente pour l'homme de métier, néanmoins il n'est pas scientifiquement concevable que tous les composés englobés dans cette définition aient l'activité désirée. L'utilisation de définitions en cascades pour R₅ conduit à des macromolécules pouvant par exemple présenter

plusieurs groupes pharmacophores ne possédant plus l'activité recherchée. Par ailleurs, étant donné que des données biologiques ne sont présentées que pour un seul composé (exemple 4), le seul problème technique résolu par la demande actuelle est la mise à disposition de nouveaux composés chimiques. Ceci ne peut être considéré comme inventif puisque n'importe quel composé résout ce problème.

L'ensemble de la présente demande ne remplit pas les conditions de l'Art. 33 (3) PCT.

Concernant le point VIII**Observations relatives à la demande internationale**

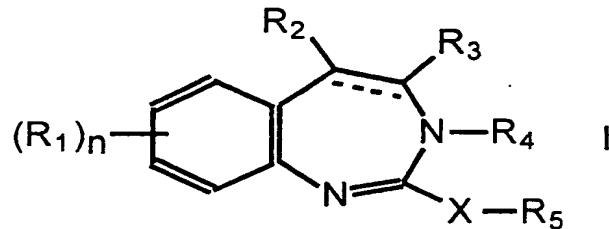
L'étendue de la protection couverte par les termes "hétérocycles, hétéroaryles" mentionnés dans les revendications n'est pas claire. Ils doivent être définis de façon plus spécifique en utilisant les données figurant dans la description indiquant notamment la nature des hétéroatomes concernés (Art. 6 PCT).

La revendication 20 apparaît dépendante de la revendication 1. Elle doit donc s'y référer clairement, ce qui n'est pas le cas actuellement (Art. 6, Règle 13.4, directives III-3.4 PCT).

REVENDICATIONS

1. Dérivé de benzodiazépine de formule I :

5



dans laquelle

10 les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

R₁ représente (C₁-C₁₈)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₁₈)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou (C₆-C₁₈)aryle (éventuellement substitué par (C₁-C₁₀)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₁₂)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

15 n représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ; (C₁-C₁₈)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₈)alcoxy ; (C₆-C₁₈)aryle ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl(C₁-C₁₂)alkyle ; (C₆-C₁₈)aryloxy ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl(C₁-C₁₂)alcoxy ; dans 20 lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, (C₁-C₁₂)alcoxy éventuellement halogéné, (C₁-C₁₂)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

R₄ représente hydrogène, (C₁-C₁₈)alkyle ou (C₆-C₁₈)aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement substitué par halogène, (C₁-C₁₂)alcoxy éventuellement halogéné, (C₁-C₁₂)alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

X représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène, (C₁-C₁₂)alkyle, (C₆-C₁₈)aryle, (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alkyle ou (C₆-C₁₈)arylcarbonyle ;

R₅ représente (C₁-C₁₈)alkyle ; hydroxy-(C₁-C₁₈)alkyle ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alkyle ; (C₃-C₁₂)cycloalkyl-(C₁-C₁₂)alkyle ; (C₅-C₁₂)cycloalcényl-(C₁-C₁₂)alkyle ; hétéroaryl-(C₁-C₁₂)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C₃-C₁₂)cycloalkyle éventuellement substitué par oxo et éventuellement condensé à (C₆-C₁₈)aryle, l'ensemble étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; un groupe $-\text{CH}_2-\text{CR}_a=\text{CR}_b\text{R}_c$ (dans lequel R_a , R_b et R_c sont indépendamment choisis parmi $(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{alkyle}$, $(\text{C}_2-\text{C}_{18})\text{alcényle}$, hydrogène et $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$) ; un groupe $-\text{CHA}-\text{CO}-\text{Z}$ {où Z représente $(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{alkyle}$ 5 éventuellement halogéné ; $(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{alcoxy}$ éventuellement halogéné ; $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{cycloalkyle}$; $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{cycloalkyle}$ éventuellement substitué par oxo et éventuellement condensé à $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$; $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{alkyle}$; $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxycarbonyl-amino}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$ où alkyle est éventuellement substitué par $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxycarbonyl}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxycarbonyle}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxycarbonyl}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$; $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryle}$; $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$ condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué par oxo ; ou hétéroaryle ; 10 les parties aryle, hétérocycle, cycloalkyle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène ; hydroxy ; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$ éventuellement halogéné ; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxy}$ éventuellement halogéné ; nitro ; cyano 15 ; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylènedioxy}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylène}$; carboxy- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$; $(\text{C}_2-\text{C}_{12})\text{alcényoxy}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylsulfonyloxy}$ éventuellement halogéné ; cyano- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$; $-\text{Cy-alk-NH-SO}_2\text{-Ar}$ où alk représente $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$, Cy représente $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{cycloalkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su 20 tels que définis ci-dessous et Ar représente $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $-\text{alk-Cy}$ où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxycarbonyl}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxy}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxycarbonyl}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkyle}$; hétérocycle saturé éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci- 25 dessous ; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylcarbonyloxy}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylcarbonylamino}$; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylthio}$ éventuellement halogéné ; $(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alkylcarbonyloxy}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})\text{alcoxy}$; un groupe de formule : $-(\text{CH}_2)_p$ 

30

dans lequel $p = 0, 1, 2, 3, 4$ et où St est $(\text{C}_6-\text{C}_{18})\text{aryle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $(\text{C}_1-$

$C_{12})alcoxy carbonyle$; $(C_6-C_{18})arylthio$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous; $(C_3-C_{12})cycloalkyle$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $-Cy-CO-O-alk$ où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ; $-alk-Cy-alk'-NH-CO-alk''$ où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus, alk' et alk'' représentent indépendamment l'un de l'autre $(C_1-C_{12})alkyle$; $-NR^o-CO-alk'-Het$ où alk' est tel que défini ci-dessus, R^o représente H ou $(C_1-C_{12})alkyle$ et Het représente hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $di(C_1-C_{12})alcoxyphosphoryl(C_1-C_{12})alkyle$; ou 5 $(C_6-C_{18})aryle$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $(C_6-C_{18})aryloxy$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $(C_6-C_{18})aryle$ condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué sur la partie hétérocycle par oxo, l'ensemble étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants 10 Su tels que définis ci-dessous ; $(C_6-C_{18})aryl-(C_1-C_{12})alcoxy$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $(C_6-C_{18})arylsulfonyle$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; $(C_6-C_{18})aryl-(C_1-C_{12})alkyle$ dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci- 15 dessous ; $(C_6-C_{18})arylcarbonyle$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; et 20

A représente un atome d'hydrogène, un groupe $(C_6-C_{18})aryle$ éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su ou $(C_1-C_{12})alkyle$ } ; ou bien R_4 et R_5 forment ensemble le groupe $-CR_6=CR_7-$ dans lequel CR_6 25 est relié à X et dans lequel :

R_6 représente un atome d'hydrogène ; $(C_1-C_{18})alkyle$; $(C_3-C_{12})cycloalkyle$; $(C_6-C_{18})aryle$; $carboxy-(C_1-C_{12})alkyle$; $(C_1-C_{12})alcoxy-carbonyl-(C_1-C_{12})alkyle$; hétéroaryle ; $(C_6-C_{18})aryl-(C_1-C_{12})alkyle$; et hétéroaryl-($C_1-C_{12})alkyle$; dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par $(C_1-C_{12})alkyle$, $(C_1-C_{12})alcoxy$, hydroxy, nitro, halogène ou $di(C_1-C_{12})alcoxyphosphoryl(C_1-C_{12})alkyle$;

R₇ représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di(C₁-C₁₂)alkylamino(C₁-C₁₂)alkyle ; (C₁-C₁₈)alkyle éventuellement halogéné ; carboxy ; carboxy(C₁-C₁₂)alkyle éventuellement substitué par amino ; (C₁-C₁₂)alcooxycarbonyle ; (C₆-C₁₈)aryle ; hétéroaryle ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alkyle ; ou hétéroaryl-(C₁-C₁₂)alkyle ; (C₆-C₁₈)aryle condensé à un hétérocycle insaturé, éventuellement substitué sur la partie hétérocycle par oxo ; (C₃-C₁₂)cycloalkyle ; dans lesquels les parties aryle, hétérocycle, cycloalkyle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène ; hydroxy ; hydroxy-(C₁-C₁₂)alcoxy ; (C₁-C₁₂)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₂)alcoxy éventuellement halogéné ; carboxy ; (C₁-C₁₂)alcooxycarbonyle ; nitro ; cyano ; cyano(C₁-C₁₈)alkyle ; (C₁-C₁₈)alkylcarbonyloxy ; (C₂-C₁₂)alkylène ; (C₁-C₁₂)alkylènedioxy ; (C₁-C₁₂)alkylthio ; (C₆-C₁₈)arylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessus ; di(C₁-C₁₂)alkylamino ; un groupe de formule :



20 dans lequel p = 0, 1, 2, 3 ou 4 et où St représente (C₆-C₁₈)aryle ; -alk-Cy-NH-SO₂-Ar où alk représente (C₁-C₁₂)alkyle, Cy représente (C₃-C₁₂)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous et Ar représente (C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; -Cy-alk-NH-SO₂-Ar où Cy, alk et Ar sont tels que définis ci-dessus ; -alk-Cy où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ; -alk-Cy-alk'-NH-CO-alk" où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus et alk', alk" représentent indépendamment (C₁-C₁₂)alkyle ; di(C₁-C₁₂)alcoxyphosphoryl(C₁-C₁₂)alkyle ; (C₆-C₁₈)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C₆-C₁₈)aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C₆-C₁₈)arylcarbonyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C₆-C₁₈)arylsulfonyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alcoxy dont la partie aryle est éventuellement substituée par un

ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; hétérocycle saturé éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;

5 Su est choisi parmi hydroxy, halogène, cyano, nitro, (C₁-C₁₂)alkyle éventuellement halogéné et (C₁-C₁₂)alcoxy éventuellement halogéné ;

ou bien R₆ et R₇ forment ensemble une chaîne alkylène en C₃-C₁₂ éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par (C₁-C₁₂)alkyle ou (C₆-C₁₈)aryle ou (C₆-C₁₈)aryl-(C₁-C₁₂)alkyle , le 10 cycle formé par CR₆=CR₇ étant éventuellement condensé à (C₆-C₁₈)aryle (les parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy, (C₁-C₁₂)alkyle éventuellement halogéné ou (C₁-C₁₂)alcoxy éventuellement halogéné) ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases, 15 étant entendu que les composés répondent à l'une des définitions (a) à (e) suivantes sont exclus du cadre de l'invention:

(a) X = S ; n = 0 ; R₂ représente méthyle et R₃ représente un atome d'hydrogène ; R₄ et R₅ forment ensemble le groupe -CR₆=CR₇- dans lequel CR₆ est relié à X, R₆ et R₇ forment ensemble une chaîne -(CH₂)₃- ou -(CH₂)₄- ou bien 20 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et R₇ est un groupe phényle éventuellement substitué par -OCH₃ ou un groupe hydroxy ;

(b) n = 0 ou 2 ; X = S ; R₂ = R₃ = R₄ = H ; R₅ = CH₃ ;

(c) n = 0 ; R₂ = H ; R₃ = C₆H₅ ; R₄ = H ou CH₃ ; X = S ; R₅ = CH₃ ;

(d) n = 0 ou 1; R₂ = phényle éventuellement substitué ; R₃ = R₄ = H ; X = NT ;

25 T = H ou CH₃ ; R₅ représente benzyle éventuellement substitué, CH₃ ou phénéthyle ;

(e) n = 0 ; R₂ = R₃ = R₄ = H ; X = NH ; R₅ représente benzyle, phénéthyle, hydroxyéthyle ou 3,4-diméthoxyphénéthyle.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente -NT où T est tel que défini à la revendication 1 et R₄ et R₅ forment ensemble -CR₆=CR₇.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène.
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_6-C_{10})\text{aryle}$ éventuellement substitué par halogène, $(C_1-C_6)\text{alcoxy}$, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ éventuellement halogéné, nitro et hydroxy.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que n est 0 ou 1 et R_1 représente un atome d'halogène.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que X représente S ;

R_4 représente un atome d'hydrogène ;

R_5 représente $(C_1-C_6)\text{alkyle}$; $\text{hydroxy}(C_1-C_6)\text{alkyle}$; $(C_6-C_{10})\text{aryl-}(C_1-C_6)\text{alkyle}$; $(C_5-C_8)\text{cycloalcényle-}(C_1-C_6)\text{alkyle}$; ou $\text{isoxazolyle-}(C_1-C_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs $(C_1-C_6)\text{alkyle}$; $-\text{CH}_2-\text{CR}_a=\text{CR}_b\text{R}_c$ où R_a est un atome d'hydrogène, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ ou $(C_6-C_{10})\text{aryle}$, R_b est $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ ou un atome d'hydrogène et R_c représente un atome d'hydrogène ou $(C_2-C_{10})\text{alcényle}$; un groupe $-\text{CH}_2-\text{CO-Z}$ où Z représente $(C_1-C_{10})\text{alkyle}$, $(C_6-C_{10})\text{aryl-}(C_1-C_6)\text{alkyle}$, hétéroaryle de 5 à 6 chaînons ou $(C_6-C_{10})\text{aryle}$ éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, hydroxy, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$, $(C_1-C_6)\text{alcoxy}$, nitro ou $(C_6-C_{10})\text{aryle}$ éventuellement substitué par halogène, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ éventuellement halogéné, $(C_1-C_6)\text{alcoxy}$ éventuellement halogéné ou nitro) ;

ou bien R_4 et R_5 forment ensemble le groupe $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$ dans lequel

R_6 représente un atome d'hydrogène, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$, $(C_6-C_{10})\text{aryle}$ éventuellement substitué par halogène, hydroxy, nitro, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ ou $(C_1-C_6)\text{alcoxy}$, carboxy- $(C_1-C_6)\text{alkyle}$, ou bien $(C_1-C_6)\text{alcoxycarbonyl-}(C_1-C_6)\text{alkyle}$; et

R_7 représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; $\text{di}(C_1-C_6)\text{alkylamino}(C_1-C_6)\text{alkyle}$; $(C_1-C_{10})\text{alkyle}$; $(C_1-C_6)\text{alcoxycarbonyle}$; $(C_6-C_{10})\text{aryle}$; hétéroaryle ; $(C_6-C_{10})\text{aryl-}(C_1-C_6)\text{alkyle}$; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par $(C_1-C_6)\text{alcoxycarbonyle}$, halogène, hydroxy, $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ éventuellement halogéné, $(C_1-C_6)\text{alcoxy}$ éventuellement halogéné ou nitro) ;

C_6)alkyle, (C_6-C_{10}) aryle, (ce dernier étant éventuellement substitué par halogène, (C_1-C_6) alkyle éventuellement halogéné, (C_1-C_6) alcoxy ou nitro) ou (C_6-C_{10}) aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou bien R_6 et R_7 forment ensemble une chaîne alkylène interrompue par un atome d'azote éventuellement substitué par (C_6-C_{10}) aryl- (C_1-C_6) alkyle dans lequel la partie aryle est éventuellement substituée par halogène, (C_1-C_6) alkyle éventuellement halogéné, (C_1-C_6) alcoxy, hydroxy ou nitro.

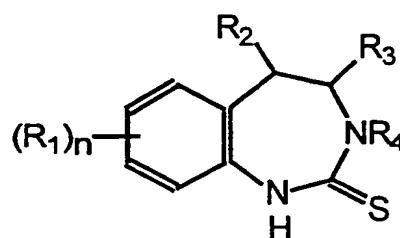
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X représente -NT ; et R_4 et R_5 forment ensemble le groupe $-CR_6=CR_7-$ dans lequel R_6 représente un atome d'hydrogène et R_7 représente hydroxyle ou (C_6-C_{10}) aryle éventuellement substitué par halogène, nitro, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle éventuellement halogéné ou (C_1-C_6) alcoxy.

8. Composé selon la revendication 1, choisi parmi les :

15 3-(biphényl-4-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;
 3-(2-furyl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;
 3-[4-(éthoxy-carbonyl)phényl]-5,6-dihydrothiazolo-[2,3-b]-1,3-
 benzodiazépine ;
 1-(2-furyl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone ;
 20 1-(biphényl-4-yl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)-
 éthanone ;
 3-(biphényl-3-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;
 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-
 ylsulfamyl)éthanone ;
 25 3-(3,4-dihydroxyphényl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ; et
 3-(biphényl-4-yl)-7-chloro-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine.

9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente S ; et R_4 et R_5 ne forment pas ensemble $-CR_6=CR_7-$, comprenant la réaction d'une thione de formule II :

30



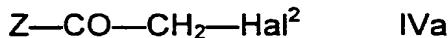
dans laquelle :

5 R_1, n, R_2, R_3 et R_4 sont tels que définis à la revendication 1 avec un dérivé halogéné de formule III :



10 dans laquelle R_5 est tel que défini à la revendication 1 et Hal^1 est un atome d'halogène, $(C_1\text{-}C_6)\text{alkylsulfonyle}$ éventuellement halogéné ou $(C_6\text{-}C_{10})\text{arylsulfonyle}$ éventuellement substitué dans la partie aryle par $(C_1\text{-}C_6)\text{alkyle}$.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir la thione de formule II avec une α -halogénocétone de formule IVa :

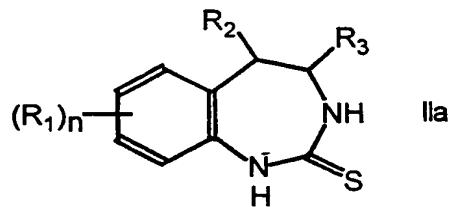


15 où Z est tel que défini à la revendication 1 et Hal^2 est un atome d'halogène, de façon à obtenir les composés correspondants de formule I dans laquelle R_5 représente $-\text{CH}_2\text{-CO-}Z$.

20 11. Procédé selon la revendication 9 ou la revendication 10, comprenant en outre l'alkylation d'un composé de formule I obtenu selon le procédé de la revendication 9 ou de la revendication 10 dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène au moyen d'un agent d'alkylation approprié, de façon à obtenir le composé correspondant de formule I dans lequel R_4 représente $(C_1\text{-}C_{18})\text{alkyle}$.

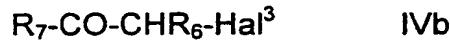
12. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle X représente S et R_4 et R_5 forment ensemble le groupe $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$, comprenant la réaction d'une thione de formule IIa :

25



30

dans laquelle n , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis à la revendication 1 avec une α -halogénocétone de formule IVb :

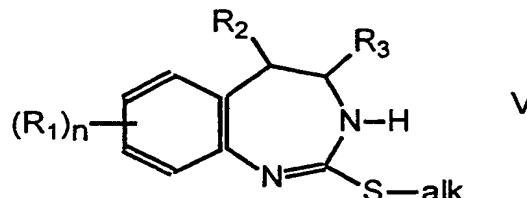


5 dans laquelle R_6 et R_7 sont tels que définis à la revendication 1, et Hal^3 représente un atome d'halogène, dans un acide carboxylique aliphatique en C_2 - C_6 à une température comprise entre 90 et 130° C.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'acide carboxylique aliphatique est l'acide acétique.

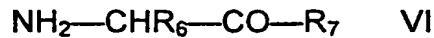
10 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, caractérisé en ce que la température est maintenue entre 100 et 125° C.

15. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente $-\text{NH}$, R_4 et R_5 forment ensemble le groupe $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$, et R_7 n'est pas hydroxy, comprenant la réaction d'un sulfure de formule V :



20

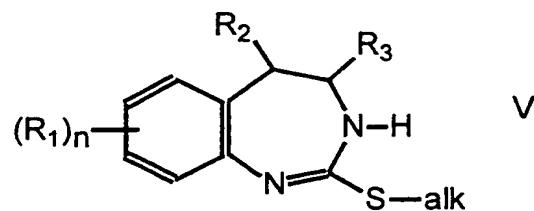
dans laquelle n , R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis à la revendication 1, R_4 et R_5 forment ensemble le groupe $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$, et alk représente (C_1-C_6) alkyle, avec un dérivé protégé de la cétone de formule VI :



dans lequel le groupe carbonyle est protégé par un groupement protecteur labile en milieu acide, R_6 et R_7 étant tels que définis à la revendication 1, puis le 30 traitement par un acide du composé résultant.

16. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente $-\text{NT}$ où T n'est pas un atome

d'hydrogène, R₄ et R₅ forment ensemble le groupe -CR₆=CR₇, et R₇ représente hydroxy, comprenant la réaction d'un sulfure de formule V :



dans laquelle n, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis à la revendication 1, et alk représente (C₁-C₆)alkyle,
avec un dérivé de formule VIII :



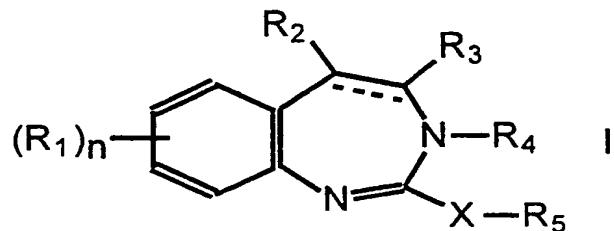
5 dans laquelle T et R₆ sont tels que définis à la revendication 1 et Y est un groupe partant, à une température comprise entre 50 et 150° C, de préférence à une température comprise entre 60 et 100° C.

17. Procédé selon la revendication 15 comprenant en outre la réaction du composé obtenu par mise en oeuvre du procédé de la revendication 15, avec un 10 réactif halogéné de formule Hal-T où T représente (C₁-C₆)alkyle, (C₆-C₁₀)aryle ou (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle et Hal est un atome d'halogène, en présence d'une base, de façon à synthétiser le composé correspondant de formule I dans lequel T représente (C₁-C₆)alkyle, (C₆-C₁₀)aryle ou (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle.

18. Composition pharmaceutique contenant une quantité efficace d'au moins 15 un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose, le diabète et ses complications.

20. 20. Dérivé de benzodiazépine de formule I :



dans laquelle

les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

30 R₁ représente (C₁-C₁₈)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₁₈)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou (C₆-C₁₀)aryle (éventuellement substitué par (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

n représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ; (C₁-C₁₈)alkyle éventuellement halogéné ; (C₁-C₁₈)alcoxy ; (C₆-C₁₀)aryle ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle ; (C₆-C₁₀)aryloxy ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl(C₁-C₆)alcoxy ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S, et, dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

R₄ représente hydrogène, (C₁-C₁₈)alkyle ou (C₆-C₁₀)aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement substitué par halogène, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

X représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₆-C₁₀)aryle, (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle ou (C₆-C₁₀)arylcarbonyle ;

R₅ représente (C₁-C₁₈)alkyle ; hydroxy-(C₁-C₁₈)alkyle ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle ; (C₃-C₈)cycloalkyle-(C₁-C₆)alkyle ; (C₅-C₈)cycloalcényle-(C₁-C₆)alkyle ; isoxazolyl-(C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par (C₁-C₆)alkyle ; un groupe -CH₂-CR_a=CR_bR_c dans lequel R_a, R_b et R_c sont indépendamment choisis parmi (C₁-C₁₈)alkyle, (C₂-C₁₈)alcényle, hydrogène et (C₆-C₁₀)aryle ; un groupe -CH₂-CO-Z où Z représente (C₁-C₁₈)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy carbonyle, (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₆-C₁₀)aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou hétéroaryle de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné, nitro, di(C₁-C₆)alcoxyphosphoryl(C₁-C₆)alkyle ou (C₆-C₁₀)aryle (éventuellement substitué par halogène, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy) ;

ou bien R₄ et R₅ forment ensemble le groupe -CR₆=CR₇- dans lequel CR₆ est relié à X et dans lequel :

R₆ représente un atome d'hydrogène ; (C₁-C₁₈)alkyle ; (C₃-C₈)cycloalkyle ; (C₆-C₁₀)aryle ; carboxy-(C₁-C₆)alkyle ; (C₁-C₆)alcoxy-carbonyl-
5 (C₁-C₆)alkyle ; hétéroaryle ; (C₁-C₆)aryl-(C₁-C₆)alkyle ; et hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, hydroxy, nitro,
10 halogène ou di(C₁-C₆)alcoxyphosphoryl(C₁-C₆)alkyle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyle ; (C₁-C₁₈)alkyle ; carboxy ; (C₁-C₆)alcooxycarbonyle ; (C₆-C₁₀)aryle ; hétéroaryle ; (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle ; ou hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons
15 présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné, carboxy, (C₁-C₆)alcooxycarbonyle, nitro, di(C₁-C₆)alcoxyphosphoryl(C₁-C₆)alkyle, ou (C₆-C₁₀)aryle (celui-ci étant éventuellement substitué par hydroxy, nitro, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné, (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné ou halogène) ou (C₆-C₁₀)aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ;

25 ou bien R₆ et R₇ forment ensemble une chaîne alkylène en C₃-C₆ éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par (C₁-C₆)alkyle ou (C₆-C₁₀)aryle ou (C₆-C₁₀)aryl-(C₁-C₆)alkyle, (les parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement halogéné ou (C₁-C₆)alcoxy éventuellement halogéné) ;

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle X = S ; n = 0 ; R₂ représente méthyle et R₃ représente un atome d'hydrogène ; R₄ et R₅ forment

ensemble le groupe $-CR_6=CR_7-$ dans lequel CR_6 est relié à X , R_6 et R_7 forment ensemble une chaîne $-(CH_2)_3-$ ou $-(CH_2)_4-$ ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et R_7 est un groupe phényle éventuellement substitué par $-OCH_3$ ou un groupe hydroxy ;

- 5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY
PCTINTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 0099372-VEmi	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06230	International filing date (day/month/year) 04 July 2000 (04.07.00)	Priority date (day/month/year) 06 July 1999 (06.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 243/04, A61K 31/55, C07D 487/04, 513/04, 401/12, 405/12, 413/12, 513/14, 409/12, C07D 487/04, 243/00, 277/00, 277/00, 243/00		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>14</u> sheets.</p> <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application
--

Date of submission of the demand 14 December 2000 (14.12.00)	Date of completion of this report 31 August 2001 (31.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06230

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages _____, 1-79, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages 1-20, filed with the letter of 19 June 2001 (19.06.2001)

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

This preliminary examination report is based on the claims as initially filed, because the disclaimers added to Claim 1 do not meet the requirements of PCT Article 34(2)(b).

The use of disclaimers is acceptable in the case of accidental anticipation by prior art, that is to exclude compounds or a clearly defined group of compounds belonging to a different technical field. This does not apply to the compounds of D1, which concern the same activity as that of the present invention. Consequently, paragraph (c), which is intended to exclude compounds 4j and 4n of D1, is not an acceptable amendment of the original version of this application.

Paragraph (d) does not define the possible substituents of groups R2 and R3, whereas the corresponding prior art, D3, describes a precise list of substituents.

The inventor should also note that paragraphs (d) and (e) exclude compounds known from prior art (D2, D3 and D5) in which R₅ is an alkyl aryl and the aryl group is substituted. However, the definition of R₅ in Claim 1 does not indicate that possibility, because the substitution of the aryl parts mentioned on page 81, line 13, concerns the Z group when R₅ is -CHA-COZ (the corresponding list of possibilities begins on page 81, line 4, and ends on page 82, line 23) (PCT Article 6).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2, 8, 10, 12-17	YES
	Claims	1, 3-7, 9, 11, 18-20	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1) The following documents are referred to:

D1: LINDA L. SETESCAK ET AL.: "4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines .3. 2-Phenyl and 2-amino analogues as potential antihypertensive agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 27, N° 3, 1984, pages 401-404, XP002134185, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, ISSN: 0022-2623

D2: US-A-3 780 023 (JOHN T. SUH ET AL.) 18 December 1973 (1973-12-18)

D3: FR-A-2 540 871 (LIPHA) 17 August 1984 (1984-08-17)

D4: WO-A-96/05188 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 22 February 1996 (1996-02-22)

D5: TIMOTHY JEN ET AL.: "Amidines. 4. Synthesis of tricyclic guanidines related to 1, 2, 3, 5-tetrahydroimidazo(2,1-b)quinazoline, a new antihypertensive agent", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 16, N° 4, 1973, pages 407-411, XP002134186, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, ISSN: 0022-2623.

2) Novelty (PCT Article 33(1) and (2))

The claimed family of compounds cannot be considered to

be novel, since it includes several compounds which are described in D1-D3 and in D5. This applies, in particular, to compound 4n of D1, to Examples 4-6 of D2, to Examples 11, 13-14, 16, 25, 39 and 43 of D3, and to compound 20 of D5. Since their preparation method and their use in preparing a drug are likewise described in these documents, Claims 9, 11 and 18-19 are not novel.

Claims 2, 8, 10 and 12-17, which describe new compounds and the preparation thereof, are the only claims which are novel and satisfy the requirements of PCT Article 33(2).

3) Inventive Step (PCT Article 33(3))

The technical problem addressed by the present application is that of providing new active compounds for the treatment of dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes and its complications. D1 and D4 describe structurally similar compounds displaying the desired activity, and D1 is considered to represent the closest prior art. The new compounds of the present invention are distinguished by the definition of the group X-R₅. The modification of that position would not be obvious to a person skilled in the art; nevertheless, it is not scientifically conceivable that all compounds encompassed by this definition should have the desired activity. The use of cascading definitions for R₅ leads to macromolecules which may, for example, contain several pharmacophore groups no longer displaying the desired activity. Furthermore, since biological data is provided for only one compound (Example 4), the technical problem addressed by the present application is that of providing new chemical compounds. This cannot be considered to involve an inventive step,

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 00/06230

since that problem is solved by any compound
whatsoever.

The present application as a whole does not meet the
requirements of PCT Article 33(3).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The scope of the subject matter covered by the words "heterocycles, heteroaryls", which appear in the claims, is unclear. They must be defined more specifically using the data mentioned in the description and indicating, in particular, the nature of the heteroatoms involved (PCT Article 6).

Claim 20 appears to be dependent on Claim 1. It should therefore refer clearly to Claim 1, which is currently not the case (PCT Article 6; Rule 13.4; and Examination Guidelines, Chapter III-3.4).